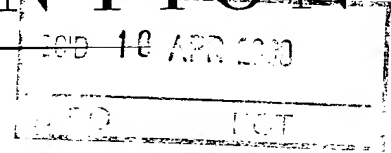




PCT/FR 00/00579

09/936078

BREVET D'INVENTION



CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 27 MARS 2000

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

**DOCUMENT DE
PRIORITE**

**PRESENTE OU TRANSMIS
CONFORMEMENT A LA REGLE
17.1.a) OU b)**

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE

26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS Cédex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 59 30

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

Réservé à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES : 9 MARS 1999
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL : 99 03033
DÉPARTEMENT DE DÉPÔT : L-1
DATE DE DÉPÔT : 09 MARS 1999

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

Laurent CAUCAL
BIOMERIEUX
Département Propriété Industrielle
Chemin de l'Orme
69280 MARCY L'ETOILE

n° du pouvoir permanent : PG 7401
références du correspondant : AUTOVAN
téléphone : 04.78.87.53.28

2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle

☒ brevet d'invention

☐ demande divisionnaire

☐ certificat d'utilité

☐ transformation d'une demande de brevet européen

☐ demande initiale

☐ brevet d'invention

☐ certificat d'utilité n°

date

Établissement du rapport de recherche

☐ différé

☒ immédiat

Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance

☐ oui

☐ non

Titre de l'invention (200 caractères maximum)

Dispositif et procédé de positionnement d'un liquide

3 DEMANDEUR (S) n° SIREN : 6 7 3 6 2 0 3 9 9

code APE-NAF

Norm et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination

BIOMERIEUX

Forme juridique

S.A.

Nationalité (s)

Française

Adresse (s) complète (s)

Chemin de l'Orme
69280 MARCY L'ETOILE

Pays

FRANCE

En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre ☐

4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs

☐ oui

☒ non

Si la réponse est non, fournir une désignation séparée

5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES

☐ requise pour la 1ère fois

☐ requise antérieurement au dépôt : joindre copie de la décision d'admission

6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE

pays d'origine

numéro

date de dépôt

nature de la demande

7 DIVISIONS

antérieures à la présente demande n°

date

n°

date

8 SIGNATURE DU DEMANDEUR BIOMERIEUX S.A.

(nom et qualité du titulaire) : 77111420 F.

69280 MARCY L'ETOILE

Tél. 78.87.20.00 - Fax. 78.87.20.90

Laurent CAUCAL

SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION

SIGNATURE APRES ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE A L'INPI

D. GIRAUD

DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

DIVISION ADMINISTRATIVE DES BREVETS

26bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 Paris Cédex 08
Tél. : 01 53 04 53 04 - Télécopie : 01 42 93 59 30

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

990 3033

REF : AUTOVAN

TITRE DE L'INVENTION :

Dispositif et procédé de positionnement d'un liquide

LE(S) SOUSSIGNÉ(S)

Laurent CAUCAL
BIOMERIEUX - Département Propriété Industrielle
Chemin de l'Orme
69280 MARCY L'ETOILE

DÉSIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique) :

Bruno COLIN
23 Chemin des Garennes
69280 MARCY L'ETOILE

Jacques DACHAUD
4B rue des Roches
25000 BESANCON

NOTA : A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire

Laurent CAUCAL

Marcy l'Etoile le 8 mars 1999

bioMérieux S.A.
s.a. au capital de 77.402.400 F.
siège social 69280 MARCY L'ETOILE
Tél. 78.87.20.00 - Fax 78.87.20.00
BOF Lyon B 678 620 020

DOCUMENT COMPORTANT DES MODIFICATIONS

PAGE(S) DE LA DESCRIPTION OU DES REVENDECATIONS OU PLANCHE(S) DE DESSIN			R.M.*	DATE DE LA CORRESPONDANCE	TAMPON DATEUR DU CORRECTEUR
Modifiée(s)	Supprimée(s)	Ajoutée(s)			
125				9/6/99	6 S - 22 JUIN 1999

Un changement apporté à la rédaction des revendications d'origine, sauf si celui-ci découle des dispositions de l'article R.612-36 du code de la Propriété Intellectuelle, est signalé par la mention «R.M.» (revendications modifiées).

DESCRIPTION

La présente invention concerne un dispositif de positionnement d'un échantillon liquide, déplacé par une variation de pression entre une entrée et une sortie, un récipient
5 reliant l'entrée et la sortie.

*L'état de la technique est constitué par le document EP-A-0.674.009 qui propose un appareil pour réaliser un procédé de traitement d'un échantillon liquide et biologique, par exemple une amplification d'acides nucléiques, qui comporte un puits
10 pour permettre l'introduction de l'échantillon à tester, puis la reprise de cet échantillon qui a réagi, sous l'action d'une chambre pneumatique. Entre ces deux actes indépendants, l'échantillon est mû dans l'appareil pour permettre, d'une part, la décontamination dans une première chambre et, d'autre part, l'amplification dans une seconde chambre. Le puits et les chambres de décontamination, d'amplification et
15 pneumatique sont dans le prolongement les uns des autres. Les séparations entre ces différentes zones sont le fait de cloisons internes de l'appareil qui ne permettent le passage qu'en partie inférieure par des micro-canaux dont les dimensions sont réduites, afin de permettre de réduire l'évaporation.*

Le problème essentiel de ce type de transfert réside dans le fait qu'il y a une
20 contiguïté fluïdique entre tous les compartiments. Il n'y a donc pas de séparation physique nette entre deux compartiments très différents, comme peuvent l'être les chambres de décontamination et d'amplification. Les acides nucléiques, normalement purifiés, ont donc le risque d'être encore contaminés, ce qui compromet l'amplification. De plus lors du transfert du liquide entre les deux premières chambres par application
25 d'une dépression, le liquide peut continuer à se déplacer dans une autre chambre et donc affecter la précision de l'analyse.

*Le document WO-A-97/21090 utilise lui aussi des micro-canaux entre différentes chambres d'un dispositif en forme de disque. Ce disque comporte un axe de rotation en son centre. Le contrôle des déplacements des mouvements de liquides est
30 réalisé par, premièrement, la force centrifuge, en ce qui concerne le déplacement dans*

un canal principal des liquides d'une chambre de répartition vers une autre chambre de répartition, et, deuxièmement, l'accélération centripète, en ce qui concerne le déplacement dans un canal secondaire du liquide contenu dans une chambre de répartition vers une chambre d'analyse. Il y a des vannes qui empêchent ou permettent le transfert dans les canaux.

Dans ce cas, la séparation entre les différentes chambres est mieux contrôlée puisqu'il y a des vannes. Bien entendu cette technique nécessite l'installation de nombreuses vannes, afin d'équiper plusieurs chaînes de réaction parallèles. A chaque vanne, il convient d'associer un mécanisme pour actionner cette vanne . Le coût de cette technologie est donc assez important.

Enfin, le document WO-A-98/07019 est de structure assez semblable à celle du document précédent. Il y a néanmoins deux différences essentielles. Tout d'abord, les déplacements ne s'effectuent que par la force centrifuge. Ensuite, il n'y a pas de vanne. Ainsi le contrôle du déplacement centrifuge du liquide est réalisé par la présence de micro-canaux entre les différents réservoirs et par la force capillaire. Cette force capillaire nécessite pour être vaincue et que le transfert ait lieu, que la force centrifuge soit suffisamment forte.

Dans ce cas, le plus gros problème réside dans le contrôle très fin de la centrifugation. Ainsi, l'absence de vanne et la disposition en série, selon la direction de la force centrifuge, de nombreux récipients imposent d'avoir une centrifugation qui soit suffisamment forte pour permettre le transfert d'un liquide d'un récipient N vers le récipient extérieur adjacent N+1, et suffisamment faible pour empêcher le transfert du liquide du récipient N vers un récipient extérieur éloigné N+2 ou N+n, avec n supérieur ou égal à 3.

De plus, pour ce dernier document comme pour le précédent, la centrifugation entraîne un autre problème. Ainsi, il est impossible de conduire des transferts fluidiques chronologiquement différents dans deux chaînes de réaction parallèles sur le même appareil, les liquides devant être au même endroit en fonction de la centrifugation. S'il en était autrement, il faudrait que le contrôle soit encore plus pointu et que les chaînes de réaction soient décalées, par rapport au centre de rotation les unes par rapport aux

autres. Ceci compliquerait la tâche de l'utilisateur et entraînerait un déséquilibre lors de la centrifugation, du fait de la mauvaise répartition des masses.

Conformément à la présente invention, le dispositif permet lors du déplacement
5 d'une quantité de liquide de connaître sa position exacte dans un ensemble de canaux
situé dans un appareil permettant de mener au moins une réaction biologique.

A cet effet, la présente invention concerne un dispositif de positionnement d'un
échantillon liquide, déplacé par une variation de pression entre une entrée et une sortie,
10 un récipient reliant l'entrée et la sortie, caractérisé par le fait que l'échantillon est
stoppé automatiquement dans son déplacement dès que ledit échantillon, après avoir
rempli le récipient, atteint le point d'intersection entre une dérivation et ladite sortie, la
dérivation reliant directement ladite entrée avec la sortie.

Selon un second mode de réalisation, un dispositif de positionnement d'un
15 échantillon liquide, déplacé par une variation de pression entre une entrée et une sortie,
un récipient reliant l'entrée et la sortie, est caractérisé par le fait que l'échantillon est
stoppé automatiquement dans son déplacement dès que ledit échantillon est présent
dans le récipient, et n'est plus présent au niveau du point d'intersection entre une
dérivation et la dite entrée, la dérivation reliant directement l'entrée avec ladite sortie.

20 Dans les deux cas de figure, la dérivation est reliée à une entrée d'un autre
récipient, et le nombre de récipients monté en série est au moins égal à deux.

Le remplissage d'un récipient s'effectue à l'aide de la gravité.

Les variations de pression utilisées dans ce dispositif sont faibles, comme par
exemple inférieure à 300 millibars et avantageusement inférieure à 100 millibars pour
25 déplacer les liquides ce qui présente de nombreux avantages en terme de mise en
œuvre. Ainsi, le coût du dispositif de pompage pour assurer la variation de pression est
réduit, les contraintes sur les matériaux ou composants en terme de précision de
dimensionnement, tenue à la pression, précision des assemblages sont diminuées ce qui
permet des réductions des coûts notables.

La dérivation est d'une section transversale inférieure à la section transversale de l'entrée et/ou de la sortie sur tout ou partie de sa longueur.

Selon une première variante de réalisation, le récipient est constitué d'un canal d'un diamètre sensiblement identique au diamètre de l'entrée et/ou de la sortie.

5 Selon une seconde variante de réalisation, le récipient est constitué par un compartiment dont la section est supérieure au diamètre de l'entrée et/ou de la sortie.

Selon une troisième variante de réalisation, un moyen, permettant de casser les bulles que l'échantillon liquide pourrait créer, est présent entre l'entrée et la dérivation.

10 Dans ce cas, le moyen, permettant de casser les bulles, est constitué par un canal de section transversale strictement supérieure à la section transversale de la dérivation.

Selon un mode particulier de réalisation, au moins un canal, constituant l'entrée et/ou la sortie et/ou chaque récipient, est parcouru longitudinalement, en tout ou partie, par au moins une languette qui facilite le drainage de l'échantillon liquide.

15 Selon un autre mode de réalisation, au moins un des récipients est associé à un volume tampon. Un tel volume tampon est bien décrit et protégé dans la demande de brevet déposée par la demanderesse le même jour que la présente invention et intitulée : Carte d'analyse à remplissage amélioré. Le contenu de la description de cette demande de brevet est considéré comme incorporé à la présente invention, afin d'assurer une

20 L'invention concerne également un procédé d'utilisation d'un dispositif, tel que décrit ci-dessus, dans lequel au moins deux récipients sont montés en série. Le procédé se caractérise en ce que le volume de chaque récipient est calculé en fonction de la répartition que l'on souhaite obtenir pour chaque chaîne de réaction en relation avec au moins un récipient. Préférentiellement, le volume de tous les récipients est identique.

25

Un tel dispositif est utilisable pour l'analyse d'un ou plusieurs échantillons liquides différents, dans lequel on cherche à identifier un ou plusieurs analytes selon tous les processus simples ou complexes d'analyse, mettant en jeu un ou plusieurs réactifs différents selon la nature chimique, physique ou biologique du ou des analytes

30 recherchés. Les principes techniques définis ci-après ne sont pas limités à un analyte

particulier, la seule condition requise étant que l'analyte soit distribué dans l'échantillon à analyser en suspension ou en solution. En particulier, le processus d'analyse mis en œuvre peut être effectué, sous forme homogène ou hétérogène ou mixte.

5 Un mode particulier, non limitatif d'un tel dispositif, concerne l'analyse biologique, d'un ou plusieurs ligands, nécessitant pour leur détection et/ou leur quantification l'utilisation d'un ou plusieurs anti-ligands. Par ligand, on entend toute espèce biologique comme par exemple, un antigène, un fragment d'antigène, un peptide, un anticorps, un fragment d'anticorps, un haptène, un acide nucléique, un
10 fragment d'acide nucléique, une hormone, une vitamine. Un exemple d'application des techniques d'analyse concerne les immunoessais, quelque soit leur format, par analyse directe ou par compétition. Un autre exemple d'application concerne la détection et/ou la quantification d'acides nucléiques comprenant l'ensemble des opérations nécessaires à cette détection et/ou cette quantification à partir d'un prélèvement quelconque
15 contenant les acides nucléiques cibles. Parmi ces différentes opérations, on peut citer la lyse, la fluidification, la concentration, les étapes d'amplification enzymatique des acides nucléiques, les étapes de détection incorporant une étape d'hybridation utilisant par exemple une puce à ADN ou une sonde marquée. La demande de brevet WO-A-97/02357 ou la demande de brevet déposée par la demanderesse sous le numéro
20 FR99/00111 dont le contenu de la description est incorporé dans la présente demande explicitent différentes étapes nécessaires dans le cas d'analyse d'acides nucléiques.

Les figures ci-jointes sont données à titre d'exemple explicatif et n'ont aucun caractère limitatif. Elles permettront de mieux comprendre l'invention.

25 La figure 1 représente une vue schématique d'un premier mode de réalisation du dispositif selon l'invention.

La figure 2 représente une vue schématique d'un second mode de réalisation du dispositif selon l'invention.

30 La figure 3 représente un montage en série et en parallèle de différents dispositifs, tels que décrits en figure 2.

La figure 4 représente une vue en coupe selon A-A de la figure 3.

La figure 5 représente une vue schématique d'un troisième mode de réalisation du dispositif selon l'invention.

5 La figure 6 représente une vue schématique selon la figure 5 montrant la première étape de positionnement d'un échantillon liquide, selon la présente invention.

La figure 7 représente une vue schématique selon la figure 5 montrant la deuxième étape de positionnement d'un échantillon liquide, selon la présente invention.

La figure 8 représente une vue schématique selon la figure 5 montrant la troisième étape de positionnement d'un échantillon liquide, selon la présente invention.

10 La figure 9 représente un montage en série de différents dispositifs, selon un cinquième mode de réalisation de l'invention.

La figure 10 représente une vue détaillée d'un dispositif de la figure 9.

La figure 11 représente une vue en coupe selon B-B de la figure 10, permettant de visualiser les moyens utilisés pour orienter le liquide.

15 Enfin, la figure 12 représente une coupe selon C-C de la figure 5.

La présente invention concerne quatre dispositifs de positionnement qui permettent de réaliser un positionnement précis d'un échantillon liquide 2 comme cela sera bien expliqué en relation avec les figures ci-jointes.

20

Le premier mode de réalisation est représenté à la figure 1. Il concerne un dispositif de positionnement 1 selon un mode de réalisation qui est essentiellement constitué d'un canal de diamètre constant sur toute sa longueur. Ce canal comporte en fait trois zones bien fonctionnellement différentes au niveau du dispositif de positionnement 1.

25

Il y a tout d'abord une entrée 3 qui permet à l'échantillon liquide 2 d'être introduit dans le dispositif de positionnement 1. Il y a ensuite un récipient 5, faisant suite à l'entrée 3, qui permet la réception et le positionnement dudit échantillon liquide 2. Ce récipient 5 a une forme courbée. Enfin, il y a une sortie 4, présente dans le

prolongement de l'entrée 3 et du récipient 5, qui permet l'évacuation éventuelle de cet échantillon 2.

Néanmoins, le canal comporte encore, en position sensiblement en parallèle, une dérivation 6 qui relie l'entrée 3 à la sortie 4. Selon un mode préférentiel de réalisation, cette dérivation a une section et un diamètre qui sont sensiblement inférieurs à la section et au diamètre du canal comportant les entrée 3, sortie 4 et récipient 5. Cette différence de diamètre va du double au quintuple. Le choix de la forme et de la section des différents canaux peut varier aussi en fonction de la nature des liquides à transférer. Dans le cas de liquide mouillant comme par exemple une solution aqueuse contenant du Triton X100 (marque déposée) ou du Tween (marque déposée) dans une proportion de 0,5 à 2 ml/l, il faut éviter le phénomène de capillarité qui permet au liquide de remonter à l'intérieur de la dérivation 6 et donc de boucher cette dérivation en empêchant le passage de l'air. Ce problème est résolu par l'homme du métier qui choisira la section en fonction de la nature du liquide et des matériaux employés dans le dispositif. Si le liquide est non mouillant comme par exemple de l'eau distillée, ce phénomène de capillarité ne se produit pas.

Même si structurellement il peut y avoir quelques différences, les trois autres modes de réalisation, représentés sur les autres figures 2 à 11, ne sont pas éloignés de cette structure.

Ainsi, sur la figure 2, est représenté un second mode de réalisation 11 dans lequel deux différences sont présentes par rapport au premier mode de réalisation de la figure 1. Premièrement, on remarque que le canal est absolument rectiligne c'est-à-dire que l'entrée 13, le récipient 15 et la sortie 14 sont situés dans le prolongement les uns les autres. Bien entendu, ce mode de réalisation n'est pas obligatoire et il est tout à fait possible d'utiliser un récipient 5 de forme courbée comme cela est représenté sur la figure 1. Deuxièmement, le point d'intersection entre l'entrée 13 et la dérivation 16 comporte un moyen 18 qui permet de casser les bulles qui peuvent être générées par l'échantillon liquide 2 lorsque celui-ci est en transfert dans la canalisation principale

13-14-15. Ce dispositif 11 est donc structurellement identique mais le mode de fonctionnement de ces deux modes de réalisation sera mieux représenté sur les figures 5 à 8 suivantes.

5 Ainsi, le troisième mode de réalisation est représenté sur ces figures 5 à 8. Il s'agit d'un dispositif 21 qui reprend les caractéristiques les plus pertinentes des deux premiers modes de réalisation. Ainsi, on remarque une entrée 23, une sortie 24 et un récipient 25, le récipient 25 ayant une forme courbe de la même manière que sur le premier mode de réalisation avec le récipient 5. La dérivation 26 relie toujours l'entrée
10 23 et la sortie 24, néanmoins, à l'instar du mode de réalisation de la figure 2, un moyen permettant de casser les bulles 28 est présent entre l'entrée 23 et la dérivation 26. Sur cette figure 5, aucun échantillon liquide 2 n'est représenté.

 Sur la figure 11, une vue en coupe selon C-C de la figure 5, on remarque une disposition particulière des canaux au niveau de l'intersection entre l'entrée 23 et la
15 dérivation 26 lorsque un moyen 28 permettant de casser les bulles est présent. La profondeur des canaux est telle qu'un décrochement existe entre 23 et 28 et un autre décrochement est présent entre 28 et 26. Le décrochement entre 23 et 28 génère une arête vive qui améliore l'efficacité du moyen 28 pour casser les bulles. Préférentiellement, une arête vive entre 26 et 28 est présente.

20 Comme décrit ci-dessous, à titre d'exemple et en utilisant une fraise boule pour l'usinage du dispositif dans une carte plastique en polystyrène choc, une profondeur de 2 millimètres (mm) pour une largeur de 2 mm peut être choisie pour le canal 23, une profondeur de 1,5 mm sur une largeur de 3 mm pour le moyen 28, et une profondeur de 0,5 mm avec une largeur de 0,5 mm pour la dérivation 26. Dans ces conditions et en
25 utilisant 100 microlitres d'eau déminéralisée déplacée par une variation de pression à la vitesse de 50 microlitres par minute, le liquide remplit la cavité 25 puis le déplacement est stoppé. Dans ce mode de réalisation, le volume de liquide à isoler doit être inférieur au volume du récipient 25.

 Sur les figures 6 à 8, on comprend mieux le mode de fonctionnement de ce
30 dispositif 21, mode de fonctionnement qui est identique pour les deux premiers modes

de réalisation. Ainsi, comme on le voit sur la figure 6, le liquide 2 arrive au niveau de l'entrée 23 et ledit liquide 2, sous l'action d'une pression extérieure P représentée sur la figure 7, va s'écouler dans le récipient 25. Il est préférable d'utiliser la gravité pour permettre un tel mouvement selon F1. Ainsi, les dimensions de la dérivation 26 et du canal constitués par les entrée 23, sortie 24 et récipient 25 peuvent être calculées afin de permettre au liquide 2 de s'orienter spontanément vers le récipient 25 sous l'action de la pression P. C'est ce qui est bien expliqué sur la figure 7, puisque sous l'action de la pression P, l'ensemble de l'échantillon liquide 2 s'oriente dans le récipient 25 et suit le mouvement selon la flèche F1 en direction de la sortie 24. Bien entendu, le volume de l'échantillon qui est poussé par la pression P, est inférieur ou égal au volume contenu par le récipient 25, c'est-à-dire au volume situé entre les deux points d'intersection de la dérivation 26 avec, d'une part, l'entrée 23 et, d'autre part, la sortie 24. Sur la figure 8, on comprend mieux la fonction réelle du dispositif de positionnement 21 et de la dérivation 26. Ainsi, l'échantillon liquide 2 se trouve exclusivement compris dans le récipient 25, cet échantillon 2 étant borné par l'entrée 23 et la sortie 24. Dans ce cas, la pression P est toujours présente, néanmoins, la poussée ne s'exerce plus sur le liquide mais sur la dérivation selon les flèches F2. De ce fait, l'échantillon liquide 2 est bien positionné à l'endroit prédéterminé. Il est donc possible également de prévoir au niveau du récipient 25, un autre canal appelé canal de sortie 53, qui permet selon l'ouverture ou la fermeture d'une vanne, non représentée sur les figures, le transfert de l'échantillon de volume déterminé 2 de cette position prédéterminée vers un récipient permettant une réaction biologique, par exemple, une amplification d'acides nucléiques ou une réaction entre antigènes et anticorps, etc.

Pour permettre ce transfert, il est possible d'utiliser un dispositif de pompage qui est bien décrit et protégé dans la demande de brevet déposée par la demanderesse le même jour que la présente invention et intitulée : « Dispositif de pompage dans un consommable scellé permettant de transférer au moins un fluide ». Le contenu de la description de cette demande de brevet est considéré comme incorporé à la présente invention. Un système de vanne utilisable dans le dispositif décrit dans cette demande de brevet a déjà fait l'objet d'une demande de brevet déposée par la demanderesse en

date du 8 septembre 1998, sous le numéro de dépôt FR98/11383 et intitulé :
« Dispositif permettant des réactions, système de transfert entre dispositifs et procédé
de mise en œuvre d'un tel dispositif ». Le contenu de la description de cette demande
de brevet est également considéré comme incorporé à la présente invention.

5 Néanmoins, il est également possible de transférer le liquide 2 en augmentant la
pression P appliquée sur ce liquide, lorsque celui-ci est présent dans le récipient 25.

Dans tous ces exemples, il est bien évident que le mode de réalisation utilise une
pression P appliquée à l'entrée du récipient 25, néanmoins le système peut fonctionner
de la même manière avec une dépression D appliquée à la sortie du récipient 25 ou une
10 combinaison des deux.

Ces différents dispositifs de positionnement 1, 11, 21, ainsi que le quatrième
dispositif 31 non encore décrit, sont tout à fait adaptés à l'utilisation dans une carte 40
bien représentée sur la figure 3, carte 40 qui permet de mener à bien des réactions
biologiques multiples dans un consommable scellé, sans action au sein de la carte 40.
15 Ainsi, c'est plutôt par l'intermédiaire d'une action extérieure sur ladite carte 40 que les
échantillons liquides 2 d'un récipient 5, 15 ou 25 sont orientés vers un autre récipient 5,
15 ou 25, en vue soit de leur stockage soit de leur transfert ultérieur soit de leur miction
avec un autre échantillon liquide ou solide présent dans un compartiment.

20 Sur cette figure 3, sont représentées trois chaînes de réaction 50 chacune
constituée de deux dispositifs de positionnement 11 tels que représentés à la figure 2.
On remarque la présence, entre l'entrée 54 et la sortie 55, de vannes 51 permettant
selon l'ouverture ou la fermeture, le transfert des échantillons liquides 2, d'un récipient
15 vers un autre récipient 15 ou vers la sortie 55. Comme ce sera mieux expliqué par la
suite, la présence de ces vannes n'est pas obligatoire. Dans un mode particulier de
25 réalisation de l'un quelconque des dispositifs décrits, où il est nécessaire de chauffer un
compartiment pour favoriser une réaction chimique ou biologique à des températures
comprises par exemple entre 30 et 120 °C et avantageusement entre 40 et 95°C, la
présence de vannes permet de limiter les phénomènes d'évaporation qui peuvent

conduire à une modification du volume dans le compartiment induisant un chauffage non contrôlé des réactifs ou un problème de contamination dans un autre compartiment.

Dans ce cas, il peut être avantageux de positionner des vannes y compris sur les dérivations.

5 Sur la figure 4, une vue en coupe, selon A-A de la figure 3, montre que les deux récipients 15 situés dans le prolongement l'un de l'autre peuvent être positionnés sur des faces différentes de la carte 40. Ainsi, le premier récipient 15, situé à gauche, est ouvert sur sa face supérieure, alors que le second récipient 15, situé à droite, est ouvert sur sa face inférieure. Bien entendu, pour permettre le transfert des échantillons 2, il est
10 nécessaire qu'un film soit collé sur chacune des faces de la carte 40, ces films sont référencés 56 d'un côté comme de l'autre de ladite carte 40.

La nature du film flexible peut varier en fonction de la nature de la carte d'analyse et des fluides testés notamment pour des raisons de compatibilité. Par exemple, un film polymère TPX (polyméthylepentène) ou BOPP (polypropylène bi-
15 orienté) permet de réaliser des tests biologiques. La fixation de ces films peut être réalisée par collage (enduction de colle comme par exemple les colles silicones sur le film) ou par soudure. Un exemple de BOPP adhésif est fourni par la société BioMérieux Inc (St Louis, MO, USA) sous la référence 022004-2184.

En terme de réalisation, la carte d'analyse est obtenue par usinage d'une matière
20 plastique technique comme par exemple le polystyrène choc référence R540E de la société GOODFELLOW, compatible avec les liquides traités. Dans un mode de réalisation industriel, la carte pourrait être obtenu par moulage de précision, mais toutes autres méthodes de fabrication et notamment celles utilisées dans les techniques de semi-conducteur comme celles décrites dans la demande de brevet WO-A-97/02357
25 sont utilisables pour la fabrication de la carte d'analyse.

Sur chaque carte 40, il est donc possible d'avoir plusieurs dispositifs de positionnement 1, 11 ou 21 positionnés en série, les uns derrière les autres. Il est également possible d'avoir un certain nombre de chaînes de réaction 50 constituées par plusieurs dispositifs en série montés parallèlement, c'est ce qui est bien visible sur cette
30 figure 3. Selon une variante de réalisation, il est également possible de mélanger les

différents modes de réalisation de dispositifs de positionnement tels que représentés ci-dessus. Il est enfin possible également de faire varier le volume de chaque récipient 5, 15 ou 25 afin d'adapter les volumes transférés en fonction des réactions qu'il est nécessaire de réaliser par la suite.

5 Ainsi lorsque l'échantillon que l'on souhaite isoler, pour pouvoir le déplacer par la suite, doit être d'un volume important, on utilise plutôt un volume de récipient correspondant au premier et troisième mode de réalisation alors qu'un volume plus faible, à section de canalisation identique, il sera nécessaire d'utiliser le second mode de réalisation de la figure 2. On peut également faire varier le volume de l'échantillon 2
10 en faisant varier la longueur et/ou le diamètre du récipient 5, 15 ou 25. Toutes les alternatives envisagées ci-dessus peuvent également prendre en ligne de compte le dispositif 31 selon le quatrième mode de réalisation.

Ce quatrième mode de réalisation est bien représenté sur les figures 9 à 11.

15 Sur la figure 9, on remarque une chaîne de réaction 52 sensiblement identique à l'une des chaînes de réaction 50 représentées sur les figures 3 et 4. L'un des dispositifs 31, qui constituent cette chaîne de réaction, est quant à lui mieux représenté sur la figure 10. A l'instar des trois premiers modes de réalisation, on remarque la présence d'une entrée 33 et d'une sortie 34.

20 Il y a de nombreuses originalités dans ce mode de réalisation entre autres le volume du récipient 35 qui n'est pas constitué par une canalisation, comme c'était le cas précédemment, mais par un compartiment dont le volume est nettement plus important. Ce mode de réalisation est plus adapté avec une carte positionnée sensiblement verticalement, de sorte que la gravité facilite le remplissage de récipient
25 35. Une autre différence importante réside dans la présence de la dérivation 36 et 37 constituée de deux parties dissemblables. La première partie 36 comporte un point d'intersection vis-à-vis de l'entrée 33 alors que la seconde partie 37 comporte un point d'intersection avec la sortie 34. Bien entendu, les deux parties de la dérivation 36 et 37 se relient l'une à l'autre au niveau d'un point d'intersection d'où part une canalisation
30 d'évacuation 57 du surplus de l'échantillon liquide 2. Selon un mode préférentiel de

réalisation, cette canalisation 57 est d'un diamètre identique à et est située dans le prolongement de la première partie de la dérivation 36.

Il est également possible d'associer le récipient 35 à un volume tampon tel que décrit précédemment.

5 Le procédé de remplissage de ce quatrième mode de réalisation est donc sensiblement différent des trois modes de réalisation précédemment décrits. Si l'on se réfère maintenant à la figure 9, on comprend que l'échantillon liquide qui arrive par la gauche va être introduit dans le premier dispositif 31 et va remplir le récipient ou compartiment 35 jusqu'au niveau du point d'intersection entre la sortie 34 et la
10 deuxième partie de la dérivation 37. Lorsque le liquide arrive à ce point d'intersection, la force à créer pour que l'échantillon 2 remonte la seconde partie de la dérivation 37 est beaucoup plus importante que l'effort à fournir pour évacuer l'échantillon par la première partie de la dérivation 36. De ce fait, le surplus dudit échantillon 2 va transiter par la canalisation d'évacuation 57, via la première partie de la dérivation 36, et va
15 pouvoir remplir le second récipient 35 qui le suit. Il sera donc possible de cette manière, en envoyant sous une certaine pression dans un compartiment contenant un échantillon liquide 2, d'un volume plus important que le volume de l'ensemble des compartiments 35, de transférer ledit échantillon 2 dans différents dispositifs de positionnement 31 et ainsi d'obtenir une séparation équilibrée, c'est-à-dire d'un volume identique dans
20 chacun desdits récipients 35. On remarque également, que la première partie de la dérivation 36 étant d'un diamètre sensiblement identique au canal constituant l'entrée 33, cette première partie 36 constitue au niveau du point d'intersection entre elle et ladite entrée 33, un moyen permettant de casser les bulles 38.

On peut aussi obtenir une séparation déséquilibrée si les volumes des
25 compartiments 35 sont différents en fonction du devenir réactionnel de chaque compartiment 35. Dans un mode de réalisation, le volume de l'échantillon à répartir est égal au volume total des compartiments 35. Dans un autre mode de réalisation, le volume de l'échantillon à répartir est supérieur au volume total des compartiments 35. Dans ce cas, la purge des lignes supérieures 36 et 57 peut être réalisée par l'application
30 d'une variation de pression ou un autre moyen ou bien on peut prévoir un compartiment

35 faisant office de compartiment récepteur pour le surplus de liquide et situé en bout de la chaîne de réaction 52.

Comme décrit précédemment, il est possible de mélanger les différents modes de réalisation de dispositifs de positionnement 1, 11, 21 et 31, tels que représentés ci-dessus. Il est possible également de faire varier le volume de chaque récipient 5, 15, 25 ou 35 afin d'adapter les volumes transférés en fonction des réactions qu'il est nécessaire de réaliser par la suite.

Ainsi, lorsque l'analyse à effectuer sur l'échantillon que l'on souhaite isoler peut s'effectuer sur la totalité du volume de l'échantillon, on utilise plutôt les trois premiers modes de réalisation. Lorsque l'analyse à effectuer sur l'échantillon nécessite un aliquotage, c'est-à-dire une répartition équilibrée ou non de ce volume dans différents compartiments, on utilise plutôt le quatrième mode de réalisation. Ce cas se produit par exemple dans le cas d'analyse multiple pour un même échantillon comme la détermination simultanée de plusieurs pathogènes aussi bien en immunoessais que dans le diagnostic par sondes nucléiques. Il est possible d'utiliser ce dispositif pour isoler des volumes de liquide compris entre 1 et 5000 microlitres, avantageusement entre 5 et 2000 microlitres et préférentiellement entre 10 et 1000 microlitres.

On remarque également, que l'entrée 33 se prolonge au niveau du récipient 35 sous une forme particulière bien représentée sur la vue en coupe B-B de la figure 11. Ainsi, l'entrée 33 est de dimension tout à fait normale. Néanmoins, entre cette entrée 33 et le récipient 35, il existe un moyen de drainage 39 de l'échantillon liquide 2 afin de l'orienter et de faciliter son transfert vers ledit récipient 35. Ce moyen 39 est constitué par une forme en biseau dont l'écartement par rapport au film 56 extérieur, qui cloisonne le dispositif 31, est sensiblement plus important au niveau du récipient 35 qu'au niveau de l'entrée 33. Cette distance assez faible entre le moyen 39 et le film 56 facilite l'orientation de l'échantillon liquide 2 par simple capillarité.

Comme sur la figure 5, il est possible de prévoir au fond du récipient 35, un canal de sortie 53 pour transférer l'échantillon positionné dans ledit récipient 35 vers un autre récipient afin d'y subir une réaction ou toute autre manipulation ou stockage.

REFERENCES

1. Dispositif de positionnement selon le premier mode de réalisation
2. Echantillon liquide
- 5 3. Entrée du récipient 5
4. Sortie du récipient 5
5. Récipient
6. Dérivation reliant l'entrée 3 à la sortie 4
11. Dispositif de positionnement selon le deuxième mode de réalisation
- 10 13. Entrée du récipient 15
14. Sortie du récipient 15
15. Récipient
16. Dérivation reliant l'entrée 13 à la sortie 14
18. Moyen pour casser les bulles
- 15 21. Dispositif de positionnement selon le troisième mode de réalisation
23. Entrée du récipient 25
24. Sortie du récipient 25
25. Récipient
26. Dérivation reliant l'entrée 23 à la sortie 24
- 20 28. Moyen pour casser les bulles
31. Dispositif de positionnement selon le deuxième mode de réalisation
33. Entrée du récipient 35
34. Sortie du récipient 35
35. Récipient
- 25 36. Première partie de la dérivation reliant l'entrée 33 à la sortie 34
37. Seconde partie de la dérivation reliant l'entrée 33 à la sortie 34
38. Moyen pour casser les bulles
39. Moyen de drainage de l'échantillon 2
40. Carte comportant plusieurs chaîne 50 en parallèle
- 30 50. Chaîne de réaction comportant plusieurs dispositifs 11 en série

- 51. Vanne entre deux dispositifs 11
- 52. Chaîne de réaction comportant plusieurs dispositifs 31 en série
- 53. Canal de sortie
- 54. Entrée d'une chaîne de réaction 50
- 5 55. Sortie d'une chaîne de réaction 50
- 56. Film
- 57. Canalisation d'évacuation du surplus de l'échantillon
- D. Dépression subie par l'échantillon liquide 2 pour son déplacement
- P. Pression subie par l'échantillon liquide 2 pour son déplacement
- 10 F1. Déplacement de l'échantillon liquide 2 sous l'action de la pression P
- F2. Déplacement de l'air au niveau de la dérivation 26 sous l'action de la pression P

REVENDICATIONS

1. Dispositif de positionnement (31) d'un échantillon liquide (2), déplacé par
5 une variation de pression entre une entrée (33) et une sortie (34), un récipient (35)
reliant l'entrée (33) et la sortie (34), caractérisé par le fait que l'échantillon (2) est
stoppé automatiquement dans son déplacement dès que ledit échantillon (2), après avoir
rempli le récipient (35), atteint le point d'intersection entre une dérivation (36 et 37) et
ladite sortie (34), la dérivation (36 et 37) reliant directement ladite entrée (33) avec la
10 sortie (34).

2. Dispositif de positionnement (1, 11 ou 21) d'un échantillon liquide (2),
déplacé par une variation de pression entre une entrée (3, 13 ou 23) et une sortie (4, 14
ou 24), un récipient (5, 15 ou 25) reliant l'entrée (3, 13 ou 23) et la sortie (4, 14 ou 24),
15 caractérisé par le fait que l'échantillon (2) est stoppé automatiquement dans son
déplacement dès que ledit échantillon (2) est présent dans le récipient, et n'est plus
présent au niveau du point d'intersection entre une dérivation (6, 16 ou 26) et ladite
entrée (3, 13 ou 23), la dérivation (6, 16 ou 26) reliant directement l'entrée (3, 13 ou
23) avec ladite sortie (4, 14 ou 24).

20

3. Dispositif, selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé par
le fait que la dérivation (6, 16, 26 ou 36 et 37) est reliée à une entrée (3, 13, 23 ou 33)
d'un autre récipient (5, 15, 25 ou 35), et que le nombre de récipients (5, 15, 25 et/ou 35)
monté en série est au moins égal à deux.

25

4. Dispositif, selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé par le
fait que le remplissage d'un récipient (5, 15, 25 ou 35) s'effectue par gravité.

30

5. Dispositif, selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé par le
fait que la dérivation (6, 16, 26 ou 36 et 37) est d'une section transversale inférieure à la

section transversale de l'entrée (3, 13, 23 ou 33) et/ou de la sortie (4, 14, 24 ou 34) sur tout ou partie de sa longueur.

5 6. Dispositif, selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé par le fait que le récipient (5, 15 ou 25) est constitué par un canal d'un diamètre sensiblement identique au diamètre de l'entrée (3, 13 ou 23) et/ou de la sortie (4, 14 ou 24).

10 7. Dispositif, selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé par le fait que le récipient (35) est constitué par un compartiment dont la section est supérieure au diamètre de l'entrée (33) et/ou de la sortie (34).

15 8. Dispositif, selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé par le fait qu'un moyen (18, 28 ou 38), permettant de casser les bulles que l'échantillon liquide (2) pourrait créer, est présent entre l'entrée (13, 23 ou 33) et la dérivation (16, 26 ou 36 et 37).

20 9. Dispositif, selon la revendication 8, caractérisé par le fait que le moyen (18, 28 ou 38), permettant de casser les bulles, est constitué d'un canal de section transversale strictement supérieure à la section transversale de la dérivation (16, 26 ou 36 et 37).

25 10. Dispositif, selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé par le fait que chaque canal, constituant l'entrée (3, 13, 23 ou 33) et/ou la sortie (4, 14, 24 ou 34) et/ou chaque récipient (5, 15, 25 ou 35), est parcouru longitudinalement, en tout ou partie, par au moins un moyen de drainage (39) de l'échantillon liquide (2).

11. Dispositif, selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé par le fait qu'au moins un des récipients (5, 15, 25 ou 35) est associé à un volume tampon.

12. Procédé d'utilisation d'un dispositif, selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, dans lequel au moins deux récipients sont montés en série selon la revendication 2, caractérisé en ce que le volume de chaque récipient est calculé en fonction de la répartition que l'on souhaite obtenir pour chaque chaîne de réaction en relation avec au moins un récipient.

13. Procédé, selon la revendication 12, caractérisé en ce que le volume de tous les récipients est identique.

particulier, la seule condition requise étant que l'analyte soit distribué dans l'échantillon à analyser en suspension ou en solution. En particulier, le processus d'analyse mis en œuvre peut être effectué, sous forme homogène ou hétérogène ou mixte.

5 Un mode particulier, non limitatif d'un tel dispositif, concerne l'analyse biologique, d'un ou plusieurs ligands, nécessitant pour leur détection et/ou leur quantification l'utilisation d'un ou plusieurs anti-ligands. Par ligand, on entend toute espèce biologique comme par exemple, un antigène, un fragment d'antigène, un peptide, un anticorps, un fragment d'anticorps, un haptène, un acide nucléique, un
10 fragment d'acide nucléique, une hormone, une vitamine. Un exemple d'application des techniques d'analyse concerne les immunoessais, quelque soit leur format, par analyse directe ou par compétition. Un autre exemple d'application concerne la détection et/ou la quantification d'acides nucléiques comprenant l'ensemble des opérations nécessaires à cette détection et/ou cette quantification à partir d'un prélèvement quelconque
15 contenant les acides nucléiques cibles. Parmi ces différentes opérations, on peut citer la lyse, la fluidification, la concentration, les étapes d'amplification enzymatique des acides nucléiques, les étapes de détection incorporant une étape d'hybridation utilisant par exemple une puce à ADN ou une sonde marquée. La demande de brevet WO-A-97/02357 ou la demande de brevet déposée par la demanderesse sous le numéro
20 FR99/00111 explicite différentes étapes nécessaires dans le cas d'analyse d'acides nucléiques.

Les figures ci-jointes sont données à titre d'exemple explicatif et n'ont aucun caractère limitatif. Elles permettront de mieux comprendre l'invention.

25 La figure 1 représente une vue schématique d'un premier mode de réalisation du dispositif selon l'invention.

La figure 2 représente une vue schématique d'un second mode de réalisation du dispositif selon l'invention.

La figure 3 représente un montage en série et en parallèle de différents
30 dispositifs, tels que décrits en figure 2.

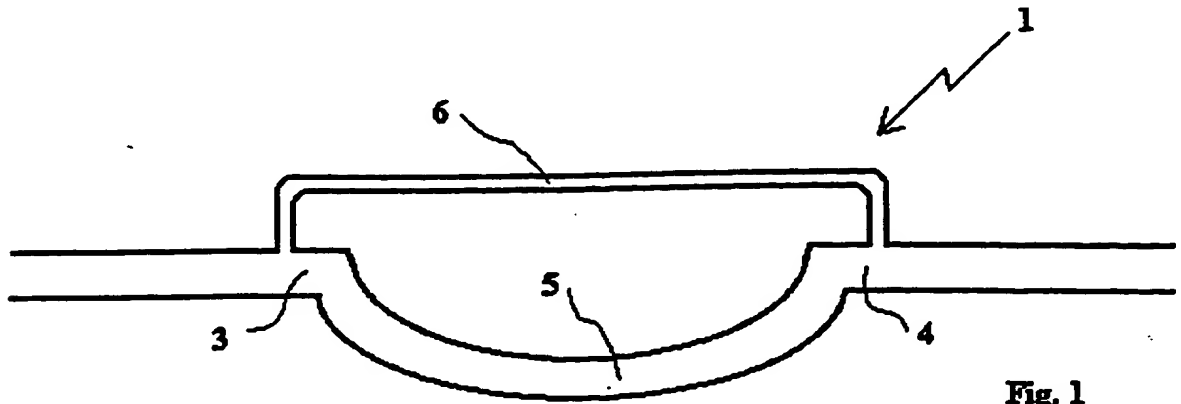


Fig. 1

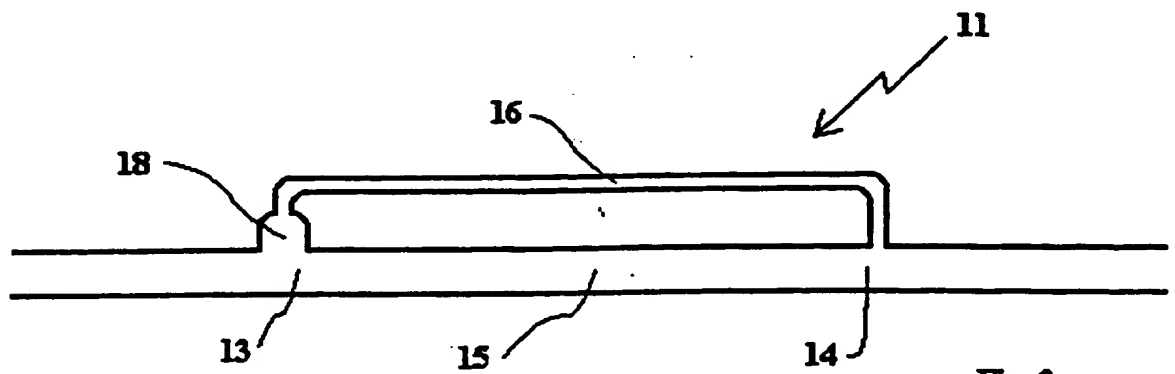


Fig. 2

Coupe C-C

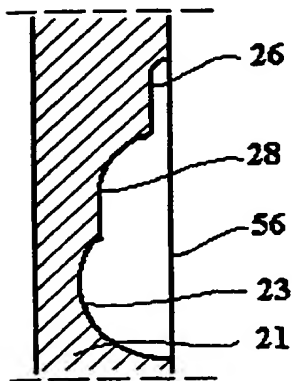


Fig. 12

Coupe A-A

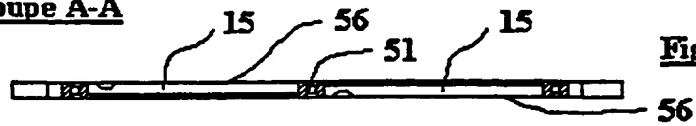


Fig. 4

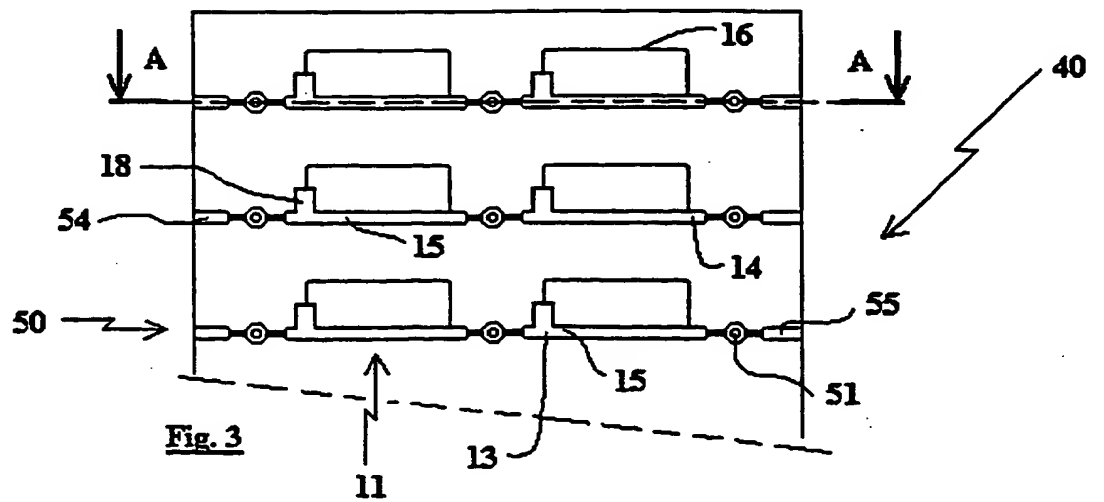
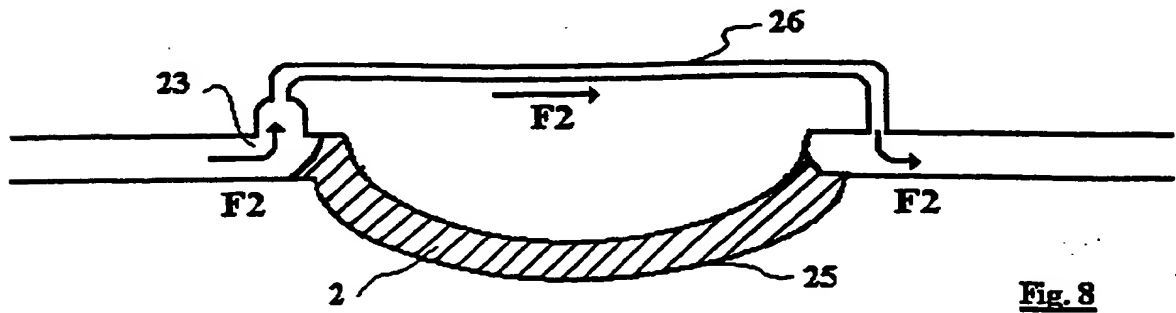
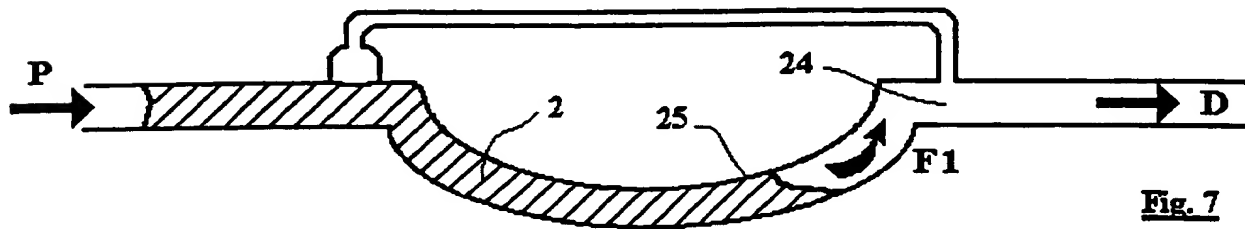
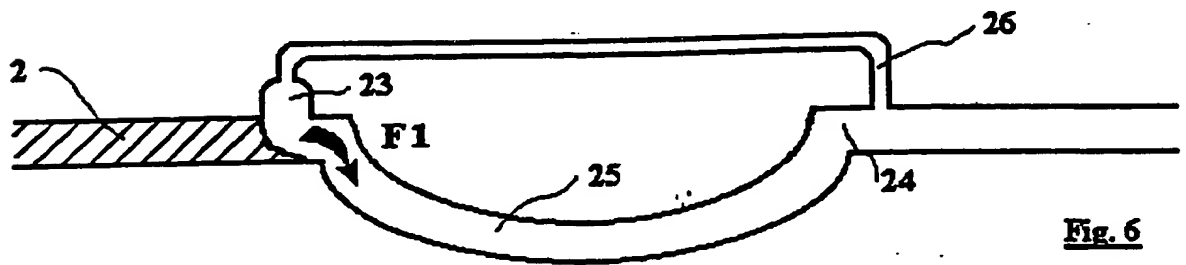
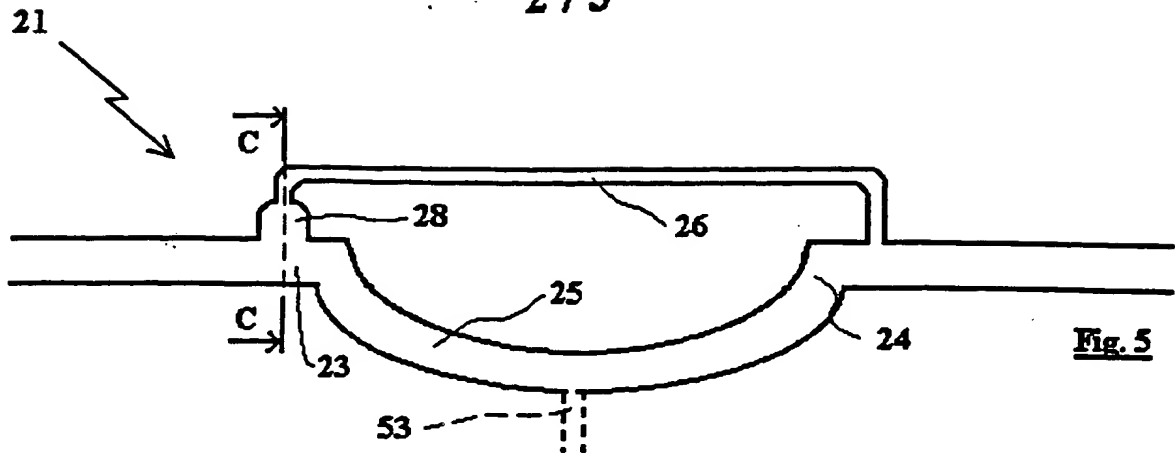


Fig. 3



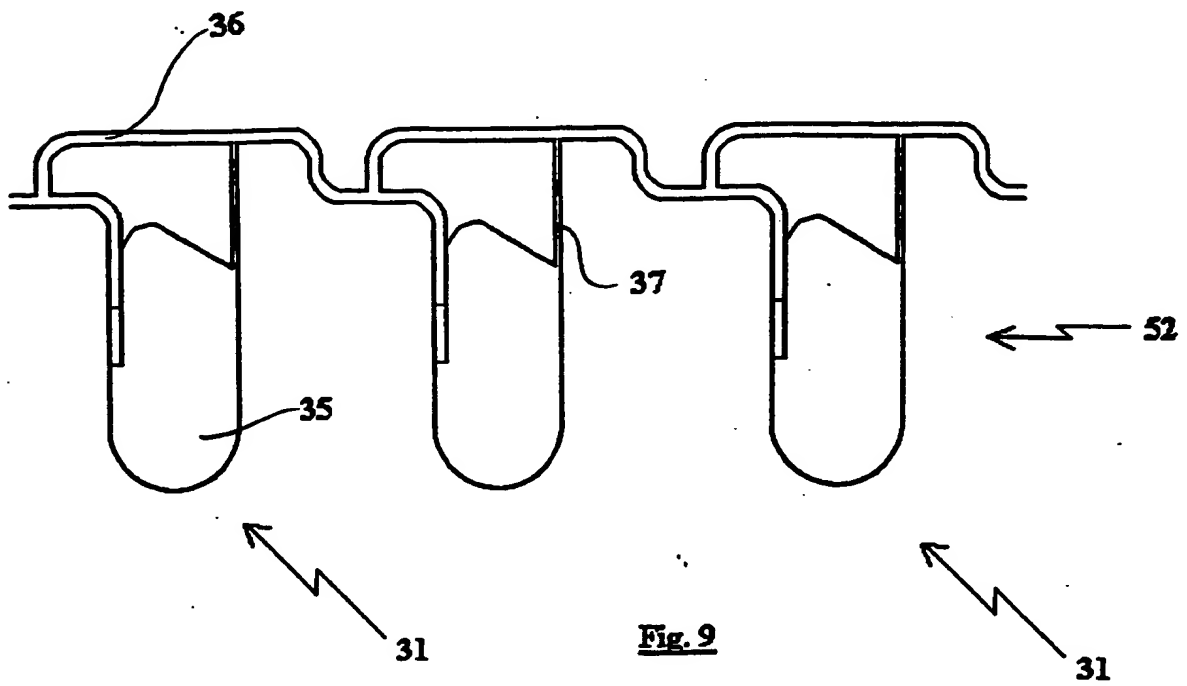


Fig. 9

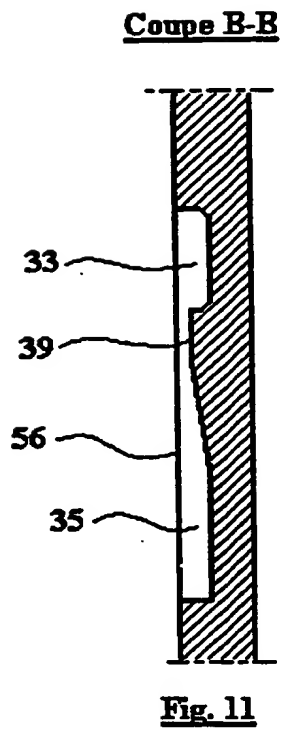


Fig. 11

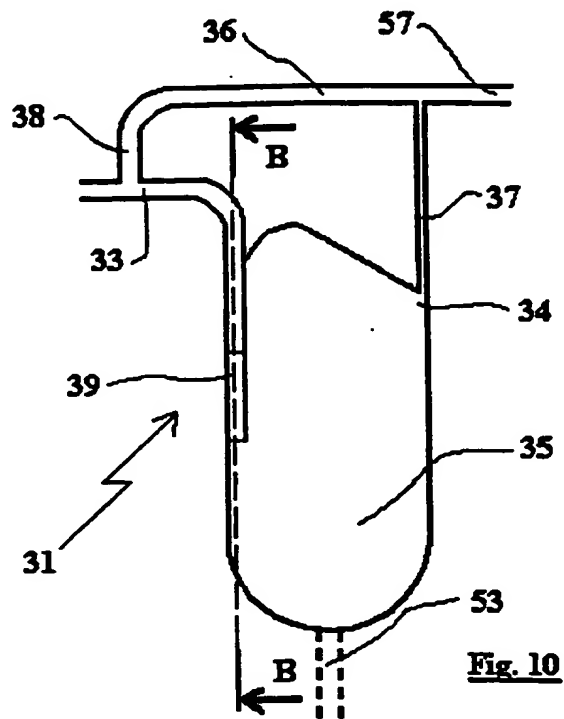


Fig. 10

REVENDECATIONS

5 1. Dispositif de positionnement (31) d'un échantillon liquide (2), déplacé par une variation de pression entre une entrée (33) et une sortie (34), un récipient (35) reliant l'entrée (33) et la sortie (34), caractérisé par le fait que l'échantillon (2) est stoppé automatiquement dans son déplacement dès que ledit échantillon (2), après avoir rempli le récipient (35), atteint le point d'intersection entre une dérivation (36 et 37) et ladite sortie (34), la dérivation (36 et 37) reliant directement ladite entrée (33) avec la sortie
10 (34).

2. Dispositif, selon la revendication 1, caractérisé par le fait que la dérivation (6, 16, 26 ou 36 et 37) est reliée à une entrée (3, 13, 23 ou 33) d'un autre récipient (5, 15, 25 ou 35), et que le nombre de récipients (5, 15, 25 et/ou 35) monté en série est au
15 moins égal à deux.

3. Dispositif, selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé par le fait que le remplissage d'un récipient (5, 15, 25 ou 35) s'effectue par gravité.

20 4. Dispositif, selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé par le fait que la dérivation (6, 16, 26 ou 36 et 37) est d'une section transversale inférieure à la section transversale de l'entrée (3, 13, 23 ou 33) et/ou de la sortie (4, 14, 24 ou 34) sur tout ou partie de sa longueur.

25 5. Dispositif, selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé par le fait que le récipient (5, 15 ou 25) est constitué par un canal d'un diamètre sensiblement identique au diamètre de l'entrée (3, 13 ou 23) et/ou de la sortie (4, 14 ou 24).

30 6. Dispositif, selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé par le fait que le récipient (35) est constitué par un compartiment dont la section est supérieure au diamètre de l'entrée (33) et/ou de la sortie (34).

7. Dispositif, selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé par le fait qu'un moyen (18, 28 ou 38), permettant de casser les bulles que l'échantillon liquide (2) pourrait créer, est présent entre l'entrée (13, 23 ou 33) et la dérivation (16, 26 ou 36 et 37).

8. Dispositif, selon la revendication 7, caractérisé par le fait que le moyen (18, 28 ou 38), permettant de casser les bulles, est constitué d'un canal de section transversale strictement supérieure à la section transversale de la dérivation (16, 26 ou 36 et 37).

9. Dispositif, selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé par le fait que chaque canal, constituant l'entrée (3, 13, 23 ou 33) et/ou la sortie (4, 14, 24 ou 34) et/ou chaque récipient (5, 15, 25 ou 35), est parcouru longitudinalement, en tout ou partie, par au moins un moyen de drainage (39) de l'échantillon liquide (2).

10. Dispositif, selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé par le fait qu'au moins un des récipients (5, 15, 25 ou 35) est associé à un volume tampon.

11. Procédé d'utilisation d'un dispositif, selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, dans lequel au moins deux récipients sont montés en série selon les caractéristiques suivantes : dispositif de positionnement (1, 11 ou 21) d'un échantillon liquide (2), déplacé par une variation de pression entre une entrée (3, 13 ou 23) et une sortie (4, 14 ou 24), un récipient (5, 15 ou 25) reliant l'entrée (3, 13 ou 23) et la sortie (4, 14 ou 24), caractérisé par le fait que l'échantillon (2) est stoppé automatiquement dans son déplacement dès que ledit échantillon (2) est présent dans le récipient, et n'est plus présent au niveau du point d'intersection entre une dérivation (6, 16 ou 26) et ladite entrée (3, 13 ou 23), la dérivation (6, 16 ou 26) reliant directement l'entrée (3, 13 ou 23) avec ladite sortie (4, 14 ou 24), caractérisé en ce que le volume de chaque récipient est calculé en fonction de la répartition que l'on souhaite obtenir pour chaque chaîne de réaction en relation avec au moins un récipient.

Documents reçus
la : 24-02-00
Non examinés par
l'I.N.P.I.

12. Procédé, selon la revendication 11, caractérisé en ce que le volume de tous les récipients est identique.

